

**vacina raiva (inativada)
vírus rábico inativado**

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado injetável e diluente para suspensão injetável.

- Cartucho contendo 5 frascos de uma dose + 5 ampolas com 0,5mL de diluente.

A **vacina raiva (inativada)** deve ser administrada por **VIA INTRAMUSCULAR**.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

- Liofilizado:

Vírus Inativados da raiva (Wistar PM 1503-3M)..... 2,5UI*

Maltose (estabilizante)..... 25mg

Albumina humana (estabilizante)..... 25mg

- Diluente:

Solução de cloreto de sódio a 0,4 % 0,5mL

A vacina também pode conter traços de estreptomicina, neomicina e/ou polimixina B.

* Potência mensurada utilizando o teste NIH em camundongos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

A **vacina raiva (inativada)** é indicada para a prevenção da raiva em crianças e adultos. Esta vacina pode ser administrada antes e após a exposição, como uma vacinação primária ou como uma dose de reforço.

Vacinação Pré-exposição (Prevenção da Raiva antes da exposição)

A vacinação pré-exposição deve ser oferecida aos indivíduos com alto risco de contaminação pelo vírus da raiva, para todos os que estão em risco permanente, como: pessoas que trabalham em laboratório de diagnóstico, de pesquisa, ou produção do vírus da raiva. Um teste sorológico é recomendado a cada 6 meses. A vacinação pré-exposição também deve ser considerada para indivíduos em risco frequente de exposição ao vírus da raiva, tais como:

- Veterinários, assistentes de veterinários, tratadores de animais;
- Caçadores e guarda-caças, fazendeiros, trabalhadores florestais, taxidermistas e espeleólogos.
- Outras pessoas (especialmente crianças) que vivem ou viajam para áreas de alto risco.

Os testes de sorologia para anticorpos da raiva devem ser realizados em intervalos regulares de acordo com o risco de exposição ao vírus.

A dose de reforço deve ser administrada de acordo com o risco de exposição do indivíduo.

Vacinação Pós-exposição (Prevenção da Raiva depois da exposição)

A vacinação após a exposição deve ser iniciada imediatamente ao menor risco de contaminação pelo vírus da raiva.

A administração da vacina deve ser realizada sob supervisão médica (de acordo com as recomendações locais) em um centro de tratamento especializado antirrábico. O tratamento após a exposição inclui: tratamento local do ferimento; imunização passiva com imunoglobulinas (RIGs) e

vacinação. O tipo da lesão, o estado imunológico do paciente e estado do animal infectado irá determinar o tipo de tratamento. Conforme as Tabelas 1 e 2 a seguir:

Tabela 1:

Circunstâncias	Conduta		Comentários
	animal	paciente	
Animal não disponível para avaliação – Circunstâncias suspeitas ou não suspeitas		Direcionar para o centro antirrábico	O ciclo completo de tratamento ^(b) deve ser sempre concluído
Animal morto – circunstâncias suspeitas ou não suspeitas	Cérebro enviado para um laboratório autorizado para análise	Direcionar para o centro antirrábico para tratamento	O tratamento ^(b) pode ser descontinuado em caso de resultado negativo ou deve ser continuado em caso de resultado positivo
Animal vivo – circunstâncias não suspeitas	Manter sob vigilância veterinária ^(a)	Decisão para tratamento antirrábico adiada	O tratamento ^(b) será prosseguido dependendo da vigilância veterinária do animal
Circunstâncias suspeitas	Manter sob vigilância veterinária ^(a)	Direcionar para o centro antirrábico	O tratamento ^(b) pode ser descontinuado se a vigilância invalidar as dúvidas iniciais ou, caso contrário, deve ser continuado

(a) De acordo com as recomendações da OMS, o período de observação mínima para vigilância veterinária de cachorros e gatos é de 10 dias.

(b) O tratamento é recomendado de acordo com a gravidade do ferimento: vide Tabela 2 a seguir.

Tabela 2:

Categoria da Severidade	Tipo de contato com o animal ^(c) selvagem presumido ou confirmado raivoso ou um animal que não pode ser colocado sob supervisão.	Tratamento Recomendado
I	Tocar ou alimentar os animais; lambedura na pele sã	Nenhum, se for possível obter o histórico confiável do caso.
II	Mordidas leves na pele lesada, pequenos arranhões ou arranhadura superficial sem sangramento, lambedura da pele machucada, mordedura única	Administrar a vacina imediatamente ^(d)
III	Mordedura única ou múltipla, arranhadura profunda. Contaminação das mucosas com saliva	Administração de imunoglobulinas e vacina imediatamente. ^(d)

	(através da lambedura). Exposição a morcegos	
--	---	--

(c) Contato com roedores, coelhos e lebres normalmente não necessitam de tratamento específico para raiva.

(d) Tratamento interrompido se o animal está saudável após 10 dias de observação (para gatos e cachorros) ou, se após o animal ter sido sacrificado, os resultados da pesquisa para raiva por técnicas laboratoriais apropriadas forem negativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Pré-exposição

O esquema de vacinação pré-exposição é composto de 3 doses divididas em D0, D7 e D28 (ou D21) por via intramuscular e foi avaliada em vários estudos clínicos. Após a série primária, todos os indivíduos vacinados atingiram título de anticorpos séricos $\geq 0,5\text{UI/mL}$, considerado pela OMS capaz de conferir proteção.

Após D42, houve decréscimo nos títulos de anticorpos, entretanto, mais de 85% dos indivíduos ainda estavam protegidos em D365.

Após a administração da dose de reforço um ano depois do esquema primário, todos os indivíduos estavam protegidos novamente.

O acompanhamento por 10 anos de 49 pacientes que receberam as 3 injeções, seguida por uma dose de reforço após 1 ano, demonstrou uma manutenção de soroconversão em mais de 95% dos vacinados por até 10 anos.

Pós-exposição

O esquema pós-exposição foi estudado em adultos expostos à raiva. Os indivíduos receberam 5 doses da **vacina raiva (inativada)** administrada por via intramuscular em D0, D3, D7, D14 e D28 e imunoglobulina antirrábica humana.

Todos os vacinados alcançaram título de anticorpos séricos $> 0,5\text{UI/mL}$ na terceira injeção em D14, considerado pela OMS capaz de conferir proteção à raiva.

Indivíduos que receberam o esquema de pré-exposição, com a administração de duas doses com 3 dias de intervalo D0 e D3, demonstram ser capazes de atingir o nível de anticorpos de proteção. O uso da imunoglobulina antirrábica não é necessário nestes casos.

A eficácia da **vacina raiva (inativada)** foi avaliada por vários estudos realizados em crianças e adultos utilizando o calendário recomendado pela OMS. Indivíduos mordidos por um animal infectado confirmado receberam a **vacina raiva (inativada)** e imunoglobulina e nenhum destes desenvolveu a doença.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

A vacina é preparada a partir do vírus da raiva, cepa WISTAR PM/WI 38-1503-3M, cultivados sobre células VERO. Após o crescimento em cultura de célula VERO, a substância ativa é purificada por ultracentrifugação, inativada pela beta-propiolactona, estabilizada com albumina humana, maltose e liofilizada.

Os vírus causadores da raiva pertencem à família *Rhabdoviridae*, e se caracterizam por apresentar uma única cadeia de ácido ribonucléico.

A raiva é uma patologia bastante grave cuja encefalite pode manifestar-se sob diferentes formas: espasticidade, demência ou paralisia, todas elas de igual gravidade e que quase sempre levam o paciente a morte.

No Brasil, o cão é o principal reservatório/transmissor da raiva urbana. Na zona rural, o morcego constitui o mais importante veículo do vírus rábico, sendo responsável por enzootias em bovinos. Outros animais ocasionalmente envolvidos na transmissão da raiva para humanos são: gatos, macacos, raposas, etc. Os primeiros sinais clínicos da raiva humana surgem em média de 20 a 90 dias após a infecção; entretanto, o período de incubação pode ser muito mais curto (menos de uma semana) ou muito mais longo (de alguns meses a mais de um ano).

O período de incubação é mais curto quando a doença acomete crianças ou quando a infecção viral ocorre em sítios bastante inervados como: cabeça, face, pescoço, dedos e órgãos sexuais. Uma vez que foram relatados períodos de incubação da doença muito longos, mesmo pessoas que se apresentam para avaliação e tratamento muito tempo após uma mordida, ou exposição considerada de risco, devem ser tratadas de forma semelhante àquelas que referem exposição recente.

A utilização da vacina raiva (inativada) na prevenção da raiva humana abrange a profilaxia pré-exposição (vacinação preventiva) e a profilaxia pós-exposição (vacinação curativa).

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Pré-exposição

Contraindicações em caso de vacinação preventiva (profilaxia pré-exposição):

- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.
- Estado febril e doença infecciosa aguda, uma vez que os sintomas da doença podem ser confundidos com eventuais eventos adversos da vacina. Nestes casos, a vacinação deve ser adiada.

Observação: Em caso de risco substancial de exposição ao vírus rábico, deve-se sempre levar em consideração a relação risco/benefício da administração da **vacina raiva (inativada)** em indivíduos portadores de condições de saúde que normalmente contraindicariam o emprego de vacinas.

Pós-exposição

Em virtude da evolução fatal da infecção pelo vírus da raiva, a profilaxia pós-exposição (vacinação curativa) não apresenta qualquer contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

- A **vacina raiva (inativada)** pode conter traços de neomicina, estreptomicina e polimixina B que são utilizados durante a produção da vacina. Precaução deve ser exercida quando a vacina é administrada em indivíduos com hipersensibilidade a esses antibióticos (e outros antibióticos da mesma classe – se apropriado).
- Para atingir um nível de anticorpos suficientes de proteção, as recomendações para o uso da **vacina raiva (inativada)** deve ser seguida rigorosamente, uma insuficiente resposta imune pode levar a casos fatais de raiva.
- A **vacina raiva (inativada)** não deve ser administrada por via intravascular. Assegurar que a agulha não penetre no vaso sanguíneo.
- Para garantir uma proteção contínua, um exame sorológico (análise de títulos de anticorpos neutralizantes) por RFFIT (Teste Rápido de Inibição de Focos Fluorescentes) deve ser realizado a cada 6 meses em indivíduos com exposição contínua e pode ser realizado a cada 2 anos após os reforços em 1 e 5 anos em indivíduos com exposição frequente à raiva.
O nível de anticorpos mínimo aceitável neste teste é definido como $\geq 0,5 \text{ UI/mL}$ ou neutralização completa do vírus, na diluição 1:5 de soro.
Se o resultado for abaixo do nível aceitável, uma dose de reforço deve ser administrada.
- Em indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, a resposta imunológica à vacina pode ser insuficiente. Portanto, é recomendável monitorar o nível de proteção destes pacientes através de testes sorológicos de 2 a 4 semanas após a vacinação. Se o nível de anticorpos estiver abaixo ao considerado de proteção, ou seja, $< 0,5 \text{ UI/mL}$, uma dose de reforço deve ser administrada.

Se a vacinação pós-exposição for necessária, a imunoglobulina antirrábica deve ser administrada em associação com a vacina para a categoria II e III de exposição.

- Como a administração intramuscular pode causar hematoma no local de aplicação, a **vacina raiva (inativada)** não deve ser ministrada em pessoas com alguma desordem de coagulação, como hemofilia ou trombocitopenia, ou em pessoas em terapia anticoagulante, a menos que os benefícios potenciais sejam claramente superiores ao risco. Se a decisão for feita para administrar a vacina a estas pessoas, a injeção deve ser feita com precaução para evitar o risco de formação de hematoma após a aplicação.
- Antes da administração da **vacina raiva (inativada)**, deve-se conhecer o estado de saúde recente do paciente, o histórico de imunização e qualquer evento adverso após a vacinação anterior. Nos indivíduos que tiveram história de reação séria ou grave dentro de 48 horas da aplicação anterior com uma vacina contendo componentes semelhantes à **vacina raiva (inativada)**, a vacinação deve ser cuidadosamente analisada.
- Houve relatos frequentes de tontura pós-vacinação. Este evento adverso pode temporariamente afetar a habilidade de conduzir veículos e operar máquinas.
- O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72h devem ser considerados quando é administrada a série de imunização primária em crianças prematuras (nascidos ≤ 28 semanas de gestação), e particularmente para aquelas com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da administração desta vacina é elevado neste grupo de recém-nascidos, a vacinação não deve ser suspensa ou atrasada.

- **Uso na gravidez e lactação**

Devido à gravidade da doença, a gravidez não é uma contraindicação para a vacinação contra a raiva em situações pós-exposição.

A vacinação pré-exposição em mulheres grávidas deve ser realizada apenas se claramente necessário, e após avaliação dos riscos e benefícios.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano. Cuidados devem ser exercidos quando a **vacina raiva (inativada)** for administrada em mulheres que amamentam.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

- Corticosteroides e tratamentos imunossupressores podem interferir na produção de anticorpos e causar falha na imunização. Por tanto, é aconselhável realizar um teste sorológico (análise de títulos de anticorpos neutralizantes por RFFIT - Teste Rápido de Inibição de Focos Fluorescentes) de 2 a 4 semanas após a última aplicação.
- Quando imunoglobulina antirrábica for administrada com a **vacina raiva (inativada)**, elas não devem ser combinadas na mesma seringa ou aplicadas no mesmo local. Se possível, a vacina deve ser aplicada em membro diferente ao do local de administração de imunoglobulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

A **vacina raiva (inativada)** deve ser armazenada e transportada à temperatura entre +2°C e +8°C. Não deve ser colocada no congelador ou "freezer".

Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração entre +2°C e +8°C, o prazo de validade da **vacina raiva (inativada)** é de 36 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicado na embalagem.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Após preparo, usar imediatamente.

Esta vacina consiste de um pó liofilizado injetável acompanhado de uma solução diluente. O pó liofilizado injetável deve ser homogêneo e branco. Após a reconstituição, a suspensão deve ser homogênea, límpida e isenta de qualquer partícula.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Antes da reconstituição, o pó liofilizado tem uma coloração uniforme branca.

Para a reconstituição da vacina:

- Retire o lacre do frasco do produto liofilizado;
- Injetar o diluente da seringa pré-enchida para dentro do frasco que contém o pó liofilizado;
- Agite delicadamente para obter uma suspensão homogênea da vacina. A vacina reconstituída apresenta aspecto de um líquido límpido;
- Imediatamente retire 0,5mL da suspensão;
- Aplique no paciente.

A **vacina raiva (inativada)** é administrada por via intramuscular, na região deltoide, em adultos ou ântero-lateral da coxa em crianças. Esta vacina não deve ser administrada por via subcutânea e intravascular. Assegurar que a agulha não penetre um vaso sanguíneo. A **vacina raiva (inativada)** não deve ser aplicada na região glútea, pois os níveis mais fracos de anticorpos neutralizantes foram observados quando esta área é utilizada. Como a **vacina raiva (inativada)** não contém conservante, a utilização da vacina deve ser imediata após a reconstituição.

A posologia da **vacina raiva (inativada)** em adultos e crianças é a mesma (0,5mL).

O cronograma de vacinação deve ser adaptado de acordo com as circunstâncias da exposição e o estado imune antirrábico do paciente.

• Vacinação pré-exposição

Para os países que seguem as recomendações da OMS, o esquema para vacinação pré-exposição consiste em 3 doses da vacina nos dias D0, D7 e D28. Uma a três semanas após a última dose deve ser verificada a taxa de anticorpos neutralizantes no indivíduo vacinado. O reforço periódico é recomendado em consequência às dosagens de anticorpos neutralizantes para a raiva com a seguinte periodicidade de amostragem:

- 06 meses para indivíduos que manuseiam o vírus rábico vivo (laboratório de diagnóstico, pesquisa ou produção);
- 12 meses para indivíduos em contínuo risco de exposição.

O reforço deverá ser administrado quando o título de anticorpos obtido for inferior a 0,5UI/mL, nível este considerado protetor de acordo com a OMS.

Para indivíduos não expostos ao risco, deve-se fazer uma dose de reforço 1 ano após a primeira dose e depois um reforço a cada 3 anos. Conforme tabela a seguir:

Tabela 3: Recomendação para vacinação primária e dose de reforço

Vacinação Primária	3 injeções	D0, D7 e D28*
Primeiro reforço	1 ano depois	
Reforços posteriores	Cada 3 anos	

* A injeção D28 pode ser administrada em D21.

A **vacina raiva (inativada)** pode ser administrada como uma dose reforço após a vacinação primária com vacina raiva (inativada) preparada em células VERO ou em células diploide humana - HDCV.

• Tratamento pós-exposição

Tratamento de primeiros socorros

O tratamento dos ferimentos é muito importante e deve ser feito imediatamente após as mordidas e arranhões.

Os procedimentos recomendados de primeiros socorros incluem uma lavagem imediata do ferimento por no mínimo 15 minutos com água limpa, sabão, detergente, iodopovidona ou outras substâncias de efeito letal comprovado para uma eliminação eficiente do vírus da raiva. Se o sabão ou um agente anti-viral não estiver disponível, a ferida deve ser cuidadosamente e extensivamente lavada com água.

Dependendo da gravidade dos ferimentos, imunoglobulinas antirrâbicas (RIGs) podem ser administradas em associação com a vacina. Neste caso, consulte as instruções na bula da imunoglobulina.

Se necessário, o tratamento pode ser complementado pela administração de profilaxia do tétano, tratamento e / ou antibioticoterapia.

Indivíduos totalmente imunizados

Vacinação em indivíduos previamente imunizados (vacinação preventiva completa comprovada):

- Vacinação com menos de 1 ano: 1 injeção (D0);
- Vacinação com mais de 1 ano e menos de 3 anos: 3 injeções (D0, D3 e D7);
- Vacinação com mais de 3 anos ou incompleta: Vacinação curativa completa com soroterapia se for necessária.

Se for necessário, o tratamento será completado pela administração de vacina tétano e antibióticos para evitar outras infecções.

Indivíduos não imunizados

Cinco doses da vacina raiva (0,5mL) devem ser administradas em D0, D3, D7, D14 e D30.

Imunoglobulinas antirrâbica (RIGs) deve ser administrada concomitantemente com a primeira dose em caso de uma grave lesão (categoria III, segundo a OMS de classificação de risco da raiva).

Imunoglobulina humana e equina podem ser utilizadas com a **vacina raiva (inativada)**.

A posologia de imunoglobulinas antirrâbicas (RIGs) reconhecida internacionalmente é a seguinte:

- Imunoglobulina humana antirrâbica (HRI): 20 UI/kg peso corporal
- Imunoglobulina equina antirrâbica: 40 UI/kg peso corporal.

Como RIGs podem inibir parcialmente a produção de anticorpos ativos, a dose administrada não deve ser maior do que a recomendada.

A vacina deve ser aplicada em membro diferente do local de administração da imunoglobulina.

Em áreas enzoótica da raiva, a administração de duas doses da vacina em D0 pode ser justificada, por exemplo: no caso de lesões que são extremamente graves ou perto do sistema nervoso, ou quando o indivíduo é imunodeficiente, ou quando a consulta médica não foi imediata após a exposição.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

Os eventos adversos estão classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum:	$\geq 10\%$
Comum:	$\geq 1\%$ e $<10\%$
Incomum:	$\geq 0,1\%$ e $<1\%$
Raro:	$\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$
Muito raro	$<0,01\%$, incluindo relatos isolados

❖ Reações adversas observadas a partir de estudos clínicos

Os seguintes eventos adversos são originados de diversos estudos clínicos em que a **vacina raiva (inativada)** tem sido utilizada em casos de pré-exposição e pós-exposição.

Desordens Gerais e Reações Locais

- Muito comum: dor no local da aplicação, febre, mal-estar
- Comum: eritema, prurido, hematoma e induração no local da aplicação, astenia, sintomas gripais.
- Incomum: edema no local de aplicação

Desordens do Sistema Sanguíneo e Linfático

- Muito Comum: linfadenopatia

Desordens do Sistema Imune

- Comum: reações alérgicas cutâneas tipo *rash*, prurido (coceira) e edema.
- Incomum: urticária, angioedema, dispneia.

Desordens do Sistema Nervoso

- Comum: dor de cabeça, tonturas, sonolência.

Desordens Gastrointestinais

- Comum: dor abdominal, náuseas
- Incomum: diarreia.

Desordens nos Tecidos conjuntivos e Musculoesqueléticos

- Muito comum: mialgia,
- Comum: artralgia, calafrios (tremores).

❖ Reações adversas Pós-Comercialização

Os seguintes eventos adversos foram relatados muito raramente ($<1/100.000$) durante a vigilância pós-comercialização da **vacina raiva (inativada)**. Baseados em relatos espontâneos, sua frequência foi estimada utilizando o número de relatórios e estimativa do número de pacientes. Entretanto, a incidência exata não pode ser calculada com precisão.

Desordens do Sistema Imune

- Reações anafiláticas
- Reações tipo doença do soro

Desordens do Sistema Nervoso

- Encefalite, convulsões

Desordens Gastrointestinais

- Vômitos

Informe a empresa sobre o aparecimento de eventos indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do Instituto Butantan pelo telefone 0800 701 2850 ou pelo e-mail: sac@butantan.gov.br.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Não há estudos específicos sobre este assunto. Em caso de superdosagem do medicamento, recomenda-se entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) para que o devido acompanhamento possa ser dado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Registro MS nº 1.2234.0042
FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:
Dra. Ivone K. Yamaguchi – CRF-SP nº 6057

Fabricado por:
Sanofi Pasteur SA
Marcy l'Étoile - França

Embalado por :
Sanofi Pasteur SA
Val de Reuil - França

Ou

Marcy l'Étoile - França

Importado e registrado por:
INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500 - Butantã
CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil
CNPJ : 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/03/2014.

